

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

УДК 547.745 + 547.749 + 547.748.4

СИНТЕЗ СПИРО[ИНДОЛ-3,2'-ПИРРОЛ]ТРИОНОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ ПИРРОЛОБЕНЗОКСАЗЕПИНТРИОНОВ С ЕНАМИНОКЕТОНОМ

© 2024 г. А. А. Масливец, М. В. Дмитриев, А. Н. Масливец*

ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»,
Россия, 614990 Пермь, ул. Букирева, 15
*e-mail: koh2@psu.ru

Поступила в редакцию 27.05.2022 г.

После доработки 11.06.2022 г.

Принята к публикации 12.06.2022 г.

При взаимодействии 3-ароилпирроло[1,2-*a*][4,1]бензоксазепин-1,2,4-трионов с 3-циклогексиламино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-оном происходит образование 3'-(4-ароил)-4'-гидроксид-1'-(2-(гидроксиметил)фенил)-6,6-диметил-1-циклогексил-6,7-дигидроspиро[индол-3,2'-пиррол]-2,4,5'-(1*H*,1'*H*,5*H*)-трионов. Описан новый метод синтеза производных гетероциклической системы spиро[индол-3,2'-пиррола] взаимодействием 3-ароилпирроло[1,2-*a*][4,1]бензоксазепин-1,2,4-трионов с N-замещенными енаминокетонами.

Ключевые слова: 1*H*-пиррол-2,3-дионы, 3-ароилпирроло[1,2-*a*][4,1]бензоксазепин-1,2,4-трионы, spиро[индол-3,2'-пирролы], енаминокетоны

DOI: 10.31857/S0514749224020033, EDN: EKNZXE

3-Ароилпирроло[1,2-*a*][4,1]бензоксазепин-1,2,4-трионы (1*H*-пиррол-2,3-дионы, аннелированные по стороне *e* бензоксазепиновым фрагментом), взаимодействуют с N-арилзамещенными енаминокетонами с первоначальной атакой (β-СН и NH) нуклеофильными группами реагентов атомов C¹ и C² пирролобензоксазепинтрионов, с последующей внутримолекулярной рециклизацией и образованием замещенных spиро[фуран-2,3'-индол] [1]. Реакции с N-алкилзамещенными енаминокетонами не изучены.

При взаимодействии 3-ароилпирроло[1,2-*a*][4,1]бензоксазепин-1,2,4-трионов **1a,b** с 3-циклогексиламино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-оном происходит образование 3'-(4-ароил)-4'-гидроксид-1'-(2-(гидроксиметил)фенил)-6,6-диметил-1-

циклогексил-6,7-дигидроspиро[индол-3,2'-пиррол]-2,4,5'-(1*H*,1'*H*,5*H*)-трионов **2a,b** (схема). Структура соединений **2** подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (РСА) на примере соединения **2b** (рисунок).

Кристалл соединения **2b** получен медленной кристаллизацией из ацетонитрила.

Соединение **2b** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии (рисунок). Циклогексильный и гидроксиметильный заместители разупорядочены по 2 позициям с соотношением заселенностей 0.713(8):0.287(8) и 0.710(7):0.290(7) соответственно. Близкие значения соотношений заселенностей, уточненных независимо друг

от друга, позволяют предполагать, что оба типа разупорядочения согласованы, то есть в кристалле присутствуют только 2 конформера. Это предположение также подтверждается существованием соединения **2b** в растворе в виде 2 конформеров: в спектрах ЯМР присутствуют 2 набора сигналов. Одним из возможных факторов, обуславливающих стабильность конформеров, является наличие в каждом из них внутримолекулярных водородных связей ($O^6-H^6 \cdots O^1$ — в основном конформере и $O^{6A}-H^{6A} \cdots O^5$ — в минорном).

Соединения **2** образуются вследствие последовательной нуклеофильной атаки β -СН и NH группами енаминофрагмента 3-циклогексиламино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-она атомов C^{3a} и C^4 пирролобензоксазепинтрионов **1** и раскрытия оксазепинового цикла по связи C^4-O^5 . Ранее подобная схема взаимодействия описана для реакций пирролобензоксазинтрионов с енаминокетонами [2].

Таким образом, найдено, что при замене арильного заместителя при атоме азота amino-5,5-ди-

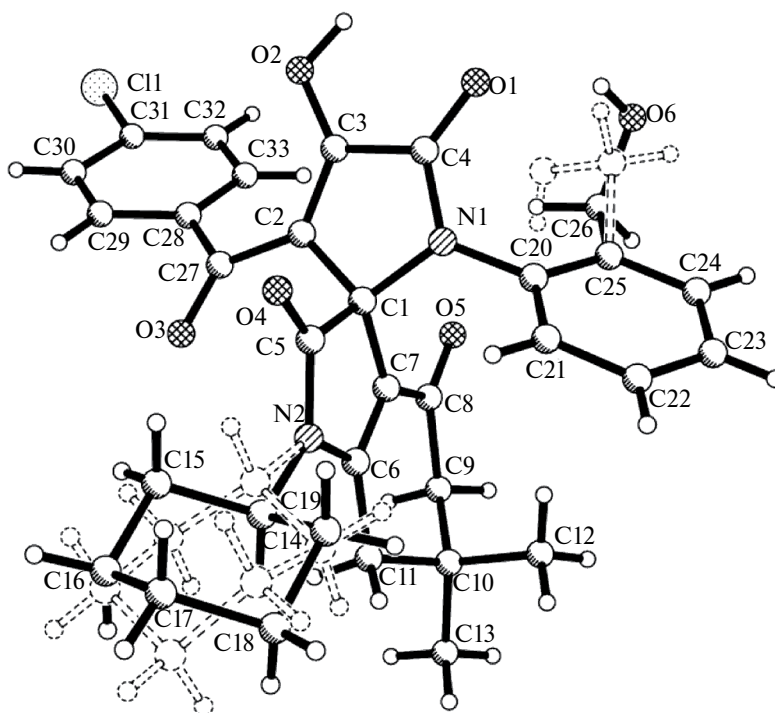
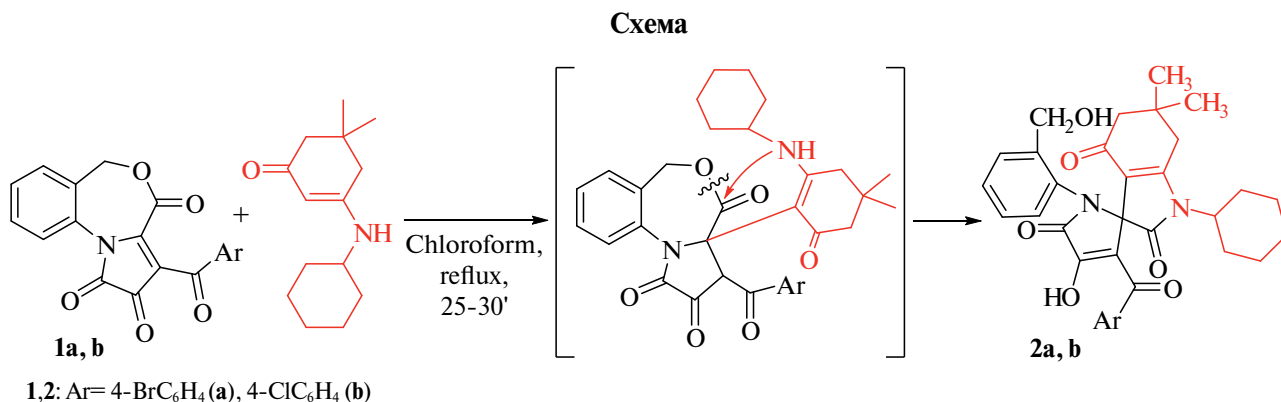


Рис. Общий вид молекулы соединения **2b** по данным РСА. Пунктиром изображены атомы и связи минорного конформера



метилциклогекс-2-ен-1-она на циклогексильный реализуется иная схема взаимодействия, приводящая к образованию производных спиро[индол-3,2'-пиррол]онов.

Спиро[индол-3,2'-пиррол]оны представляют интерес для медицинской химии [3–7]. Обычно для их синтеза используют реакции циклоприсоединения в присутствии металлических катализаторов либо многокомпонентные реакции.

3'-(4-Бромбензоил)-4'-гидрокси-1'-(2-(гидроксиметил)фенил)-6,6-диметил-1-циклогексил-6,7-дигидроспиро[индол-3,2'-пиррол]-2,4,5'(1*H*,1'*H*,5*H*)-трион (2a). Раствор 0.37 г (1.0 ммоль) соединения **1a** и 0.22 г (1.0 ммоль) 3-циклогексиламино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-она в 10 мл хлороформа кипятили 20 мин (до исчезновения ярко-красной окраски исходного соединения **1a**), охлаждали, отгоняли растворитель, затирали гексаном, перекристаллизовывали из ацетонитрила. Выход 0.301 г (51%), т.пл. 210–212°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3184 ш (ОН), 1741, 1694, 1640 ш (C=O). Существует в виде пары конформеров в соотношении ~1.9:1 (A:B). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д. (A+B): 0.57 с (1.95H, CH₃, A), 0.87 с (1.95H, CH₃, A), 0.90 с (1.05H, CH₃, B), 1.00 с (1.05H, CH₃, B), 1.05–2.22 м (11.65H, CH₂Cy + C⁷H₂, A+B), 2.26 д (0.35H, *J* 16.1 Гц, C⁷H₂, B), 2.45 д (0.65H, *J* 18.3 Гц, C⁵H₂, A), 2.50–2.56 м (1.35H, C⁵H₂, A+B), 3.52–3.59 м (0.35H, CH_{Cy}, B), 3.71–3.79 м (0.65H, CH_{Cy}, A), 4.34 д (0.65H, *J* 15.4 Гц, CH₂OH, A), 4.39 д (0.65H, *J* 15.6 Гц, CH₂OH, A), 4.42 д (0.35H, *J* 15.5 Гц, CH₂OH, B), 4.52 д (0.35H, *J* 15.5 Гц, CH₂OH, B), 4.94 уш.с (1H, OH, A+B), 6.82 д (0.35H, *J* 7.9 Гц, H_{Ar}, B), 6.96 д (0.65H, *J* 7.9 Гц, H_{Ar}, A), 7.19–7.25 м (1H, H_{Ar}, A+B), 7.36–7.42 м (1H, H_{Ar}, A+B), 7.56–7.65 м (3H, H_{Ar}, A+B), 7.69–7.73 м (2H, H_{Ar}, A+B), 12.50 уш.с (1H, OH, A+B). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д. (A): 24.62, 25.11 (2C, 2*m*-C_{Cy}H₂), 26.30, 28.04, 29.22 (2C, 2*o*-C_{Cy}H₂), 33.25, 35.57, 49.74, 53.85, 58.13, 68.84, 108.81, 117.7, 125.57, 126.43, 126.64, 127.01, 128.55, 130.64 (2C_{Ar}), 131.02, 131.21 (2C_{Ar}), 136.44, 141.72, 152.08, 164.69, 167.30, 175.52, 187.73, 190.17. Найдено, %: C 62.63; H 5.19; Br 12.73; N 4.38. C₃₃H₃₃BrN₂O₆. Вычислено, %: C 62.56; H 5.25; Br 12.61; N 4.42.

4'-Гидрокси-1'-(2-(гидроксиметил)фенил)-6,6-диметил-3'-(4-хлорбензоил)-1-циклогексил-6,7-дигидроспиро[индол-3,2'-пиррол]-

2,4,5'(1*H*,1'*H*,5*H*)-трион (2b). Синтезировали аналогично **2a**. Получен из 0.41 г **1b**. Выход 0.28 г (44%), т.пл. 206–208°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3640, 3333 ш (ОН), 1748, 1718, 1643, 1632 (C=O). Существует в виде пары конформеров в соотношении ~1.9:1 (A:B). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д. (A+B): 0.57 с (1.95H, CH₃, A), 0.87 с (1.95H, CH₃, A), 0.90 с (1.05H, CH₃, B), 0.99 с (1.05H, CH₃, B), 1.06–2.19 м (11.65H, CH₂Cy + C⁷H₂, A+B), 2.25 д (0.35H, *J* 16.1 Гц, C⁷H₂, B), 2.44 д (0.65H, *J* 18.4 Гц, C⁵H₂, A), 2.52–2.56 м (1.35H, C⁵H₂, A+B), 3.53–3.59 м (0.35H, CH_{Cy}, B), 3.72–3.78 м (0.65H, CH_{Cy}, A), 4.34 д (0.65H, *J* 15.4 Гц, CH₂OH, A), 4.39 д (0.65H, *J* 15.5 Гц, CH₂OH, A), 4.43 д (0.35H, *J* 15.2 Гц, CH₂OH, B), 4.52 д (0.35H, *J* 15.1 Гц, CH₂OH, B), 4.89 уш.с (1H, OH, A+B), 6.82 д (0.35H, *J* 7.9 Гц, H_{Ar}, B), 6.96 д (0.65H, *J* 8.0 Гц, H_{Ar}, A), 7.21–7.25 м (1H, H_{Ar}, A+B), 7.36–7.42 м (1H, H_{Ar}, A+B), 7.55–7.62 м (3H, H_{Ar}, A+B), 7.65–7.71 м (2H, H_{Ar}, A+B), 12.42 уш.с (1H, OH, A+B). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д. (A): 24.62, 25.12 (2C, 2*m*-C_{Cy}H₂), 26.30, 28.03, 29.21 (2C, 2*o*-C_{Cy}H₂), 33.26, 35.58, 49.73, 53.86, 58.13, 68.85, 108.77, 117.87, 125.58, 126.65, 127.01, 128.29 (2C_{Ar}), 128.57, 130.18, 130.53 (2C_{Ar}), 130.99, 136.05, 141.73, 151.85, 164.62, 167.34, 175.46, 187.64, 190.19. Найдено, %: C 67.35; H 5.52; Cl 6.10; N 4.69. C₃₃H₃₃ClN₂O₆. Вычислено, %: C 67.28; H 5.65; Cl 6.02; N 4.76.

РСА выполнен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике (MoK α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [8]. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [9] и уточнена полноматричным МНК по *F*² в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [10] с графическим интерфейсом OLEX2 [11]. Атом водорода группы O²H² уточнен независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель *наездника*. Сингония кристалла (C₃₃H₃₃ClN₂O₆, *M* 589.06) моноклинная, пространственная группа *C*2/*c*, *a* 24.976(10) Å, *b* 13.261(2) Å, *c* 24.399(10) Å, β 130.15(7)°, *V* 6177(6) Å³, *Z* 8, $d_{\text{выч}}$ 1.267 г/см³, μ 0.170 мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: *R*₁ 0.0590 [для 3663

отражений с $I > 2\sigma(I)$, wR_2 0.1841 (для всех 7406 независимых отражений, R_{int} 0.0392), S 1.023. Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2174772 и могут быть запрошены по адресу: <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures>.

ИК спектры полученных соединений записаны на спектрометре Perkin Elmer Spectrum Two (США) в виде пасты в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker Avance III HD 400 [рабочая частота 400 (^1H) и 100 (^{13}C) МГц] (Швейцария) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт — ГМДС. Элементный анализ выполняли на анализаторе Vario MICRO cube (Германия). Полноту протекания реакций определяли методом ультра-ВЭЖХ-МС на приборе Waters ACQUITY UPLC I-Class (США) (колонка Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, подвижная фаза — ацетонитрил—вода (градиент 30–100% ацетонитрила), скорость потока 0.6 мл/мин, УФ детектор ACQUITY UPLC PDA eλ Detector, масс-детектор Xevo TQD). Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена методом ТСХ на пластинках Merck Silica gel 60 F254 (Германия), элюент — толуол—этилацетат, 1:1, проявляли парами иода и УФ излучением 254 нм. Исходные ароилпирролобензоксазепинтрионы **1a,b** синтезированы по модифицированной методике [1]. Остальные реактивы и растворители получены из коммерческих источников (Alfa Aesar, Merck Life Science LLC).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что при взаимодействии 3-ароилпирролобензоксазепинтрионов с 3-циклогексиламино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-оном происходит атака β-СН и NH группами реагента атомов C^{3a} и C^4 пирролобензоксазепинтрионов с разрывом связи $\text{C}^4\text{—O}^5$. Получен ряд труднодоступных спиро[индол-3,2'-пиррол]трионов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследования выполнены при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра “Рациональное недропользование”, 2024.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Масливец Анна Андреевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0555-0231>

Дмитриев Максим Викторович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8817-0543>

Масливец Андрей Николаевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7148-4450>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Масливец А.А., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 1213–1214. [Maslivets A.A., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1194–1195.] doi 10.1134/S1070428015080254
2. Машевская И.В., Дувалов А.В., Толмачева И.А., Алиев З.Г., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2004**, *40* (9), 1359–1363. [Mashevskaya, I.V., Duvalov, A.V., Tolmacheva, I.A., Aliev Z. G., Maslivets A. N. *Russ J Org Chem.* **2004**, *40*, 1359–1363.] doi 10.1007/s11178-005-0020-6
3. Zhao J.Q., Zhou X.J., Zhou Y., Xu X.Y., Zhang X.M., Yuan W.C. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 909–912. doi 10.1021/acs.orglett.7b03667
4. Han Y., Wu Q., Sun J., Yan C.G. *Tetrahedron*. **2012**, *68*, 8539–8544. doi 10.1016/j.tet.2012.08.030.
5. Sarkar R., Mukhopadhyay C. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3706–3711. doi 10.1016/j.tetlet.2013.05.017
6. Dou P.H., Chen Y., You Y., Wang Z.H., Zhao J.Q., Zhou M.Q., Yuan W.C. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 4047–4053. doi 10.1002/adsc.202100516
7. Srivastava A., Mobin S.M., Samanta S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1863–1867. doi 10.1016/j.tetlet.2014.01.154
8. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33.
9. Sheldrick G.M. *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930
10. Sheldrick G.M. *Acta Cryst.* **2015**, *C71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
11. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339. doi 10.1107/S0021889808042726

Synthesis of Spiro[indole-3,2'-pyrrole]triones by the Reaction of Pyrrolobenzoxazepintriones with Enaminoketone

A. A. Maslivets, M. V. Dmitriev, and A. N. Maslivets*

Perm State University, ul. Bukireva, 15, Perm, 614990 Russia

**e-mail: koh2@psu.ru*

Received May 27, 2022; revised June 11, 2022; accepted June 12, 2022

The reaction of 3-aroypyrrolo[1,2-*a*][4,1]benzoxazepin-1,2,4-triones with 3-cyclohexylamino-5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-one leads to the formation of 3'-(4-aroypyrrolo[1,2-*a*][4,1]benzoxazepin-1,2,4-trione)-4'-hydroxy-1'-(2-(hydroxymethyl)phenyl)-6,6-dimethyl-1-cyclohexyl-6,7-dihydrospiro[indole-3,2'-pyrrole]-2,4,5'(1*H*,1'*H*,5*H*)-triones. A new scheme for the interaction of 3-aroypyrrolo[1,2-*a*][4,1]benzoxazepin-1,2,4-triones with *N*-substituted enaminoketones leading to the formation of derivatives of the difficult-to-reach heterocyclic systems of spiro[indole-3,2'-pyrrole]triones is described.

Keywords: hetero[*e*]pyrrole-2,3-diones, 3-aroypyrrolo[1,2-*a*][4,1]benzoxazepin-1,2,4-triones, spiro[indoline-3,2'-pyrrole]ones, enaminoketone